

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>  
C 07 F 9/10識別記号  
D 7537-4H

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数2(全13頁)

(21)出願番号

特願平3-120287

(71)出願人

株式会社シノテクト

東京都千代田区神田神保町一丁目56番地

(22)出願日

平成3年(1991)5月24日

(72)発明者 阿知波 一雄

静岡県静岡市上香谷町15-5

(72)発明者 三輪 匠男

静岡県静岡市池田1087-10

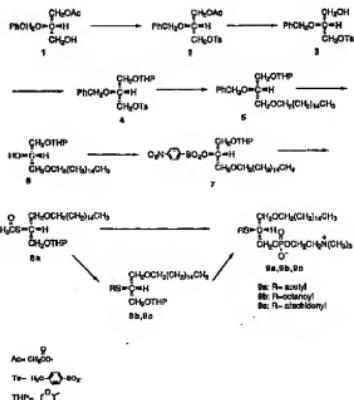
(74)代理人 弁理士 平木 篤輔 (外2名)

(54)【発明の名称】 新規なエーテル型チオリン脂質化合物およびその製造法

(57)【要約】

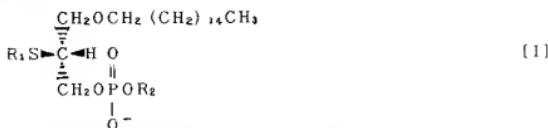
【目的】 新規なエーテル型チオリン脂質化合物であるチオP A Fアシル類縁体化合物を提供する。また、該化合物およびチオP A F化合物の新規な製造法を提供する。

【構成】 (S)-O-アセチル-2-O-ベンジルグリセロール(図1中の化合物1)より(R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール(図1中の化合物8a)を経て1-O-ヘキサデシル-2-チオアシル-2-デオキシ-sn-gリセロ-3-ホスフォコリン(図1中の化合物9a, 9b, 9c)を製造する。



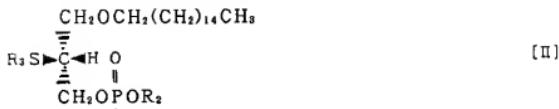
## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式〔I〕

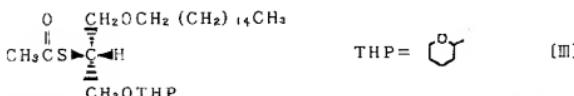


(式中、R<sub>1</sub> はアセチル基を除くアシル基を示し、R<sub>2</sub> はトリメチルアミノエチル基、アミノエチル基またはグリセリン基を示す) で表されるチオPAFアシル類縁体

## 【化1】



(式中、R<sub>3</sub> はアシル基を示し、R<sub>2</sub> は前記と同じ基を示す) で表されるチオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物を製造する方法において、(S)-1-O-



で表される化合物を経由することを特徴とする一般式〔I〕の化合物の製造法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は新規なエーテル型チオリソラント質化合物である光学活性チオPAFアシル類縁体化合物およびその製造法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】エーテル型チオリソラント質化合物であるPAF(血小板活性化因子) [1-アルキル-2-アセチル-2-デオキシ-s-n-グリセロ-3-ホスフォコリン] は、広範囲な生理活性を持った強力な脂質のメディエーターである。PAFの2-アセチル基を2-チオアセチル基に変えたチオPAF [1-O-ヘキサデシル-2-チオアセチル-2-デオキシ-s-n-グリセロ-3

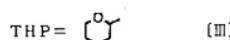
## 化合物。

## 【請求項2】 一般式〔II〕

## 【化2】

アセチル-2-O-ベンジルグリセロールを出発原料とし、一般式〔II〕

## 【化3】



一ホスフォコリン] について報告があるが (Tetrahedron Lett., 28巻, 1729頁 (1987))、本発明のエーテル型チオリソラント質化合物である光学活性チオPAFアシル類縁体化合物については全く報告がない。

## 【0003】

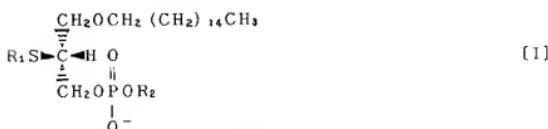
【発明が解決しようとする課題】本発明は、PAFアセチルヒドロキセラーゼやホスホリバーゼA2活性の測定において基質として有用な新規なエーテル型チオリソラント質化合物である光学活性チオPAFアシル類縁体化合物およびその製造法を提供することを目的とする。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式〔I〕

## 【0005】

## 【化4】

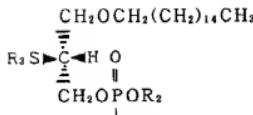


【0006】 (式中、R<sub>1</sub> はアセチル基を除くアシル基を示し、R<sub>2</sub> はトリメチルアミノエチル基、アミノエチル基またはグリセリン基を示す) で表されるチオPAFアシル類縁体化合物にある。また、本発明は、一般式

## 【化1】

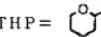
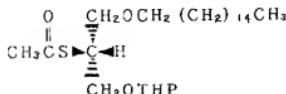
## 【0007】

## 【化5】



[II]

【0008】(式中、 $\text{R}_3$  はアジル基を示し、 $\text{R}_2$  は前記と同じ基を示す)で表されるチオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物を製造する方法において、  
(S) - 1 - O - アセチル - 2 - O - ベンジルグリセロ



[III]

ールを出発原料とし、一般式【III】

【0009】

【化6】

【0010】で表される化合物を経由することを特徴とする一般式【I】の化合物の製造法にある。本発明における一般式【I】の $\text{R}_1$  はアセチル基を除くアシル基を示し、特に炭素数が2から22の飽和または不飽和のアシル基が好ましく、例えば、プロピオニル基、ブチリル基、パレリル基、カブロイル基、ヘプタノイル基、オクタノイル基、ノナノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、バルミトイyl基、ステアロイル基、エイコサノイル基、ベヘノイル基、バルミトレイル基、オレオイル基、リノレオイル基、リノレノイル基およびアラキドニル基等が挙げられる。 $\text{R}_2$  はトリメチルアミノエチル基、アミノエチル基またはグリセリン基を示す。

【0011】また、一般式【III】の $\text{R}_3$  はアシル基を示し、特に炭素数が2から22の飽和または不飽和のアシル基が好ましく、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、パレリル基、カブロイル基、ヘプタノイル基、オクタノイル基、ノナノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、バルミトイyl基、ステアロイル基、エイコサノイル基、ベヘノイル基、バルミトレイル基、オレオイル基、リノレオイル基、リノレノイル基およびアラキドニル基等が挙げられる。 $\text{R}_2$  は前記と同じ基を示す。

【0012】本発明におけるチオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物の合成における反応過程の例を図1に示した。なお、図1において、1は(S) - 1 - O - アセチル - 2 - O - ベンジルグリセロール、2は(R) - 1 - O - アセチル - 2 - O - ベンジルグリセロール、3は(R) - 2 - O - ベンジル - 1 - O - トシリグリセロール、4は(R) - 2 - O - ベンジル - 3 - O - テトラヒドロビラニル - 1 - O - トシリグリセロール、5は(S) - 2 - O - ベンジル - 3 - O - ヘキサデシル - 1 - O - テトラヒドロビラニルグリセロール、6は(S) - 3 - O - ヘキサデシル - 1 - O - テトラヒドロビラニルグリセロール、7は(S) - 3 - O - ヘキサデシル - 2 - O - (4 - ニトロベンゼン

スルホニル) - 1 - O - テトラヒドロビラニルグリセロール、8aは(R) - 1 - O - ヘキサデシル - 3 - O - テトラヒドロビラニル - 2 - チオアセチル - 2 - デオキシグリセロール、8bは(R) - 1 - O - ヘキサデシル - 3 - O - テトラヒドロビラニル - 2 - チオオクタノイル - 2 - デオキシグリセロール、8cは(R) - 1 - O - ヘキサデシル - 3 - O - テトラヒドロビラニル - 2 - チオアラキドニル - 2 - デオキシグリセロール、9aは1 - O - ヘキサデシル - 2 - チオアセチル - 2 - デオキシ - s - n - グリセロ - 3 - ホスフォコリン、9bは1 - O - ヘキサデシル - 2 - チオオクタノイル - 2 - デオキシ - s - n - グリセロ - 3 - ホスフォコリン、9cは1 - O - ヘキサデシル - 2 - チオアラキドニル - 2 - デオキシ - s - n - グリセロ - 3 - ホスフォコリンをそれぞれ示す。

【0013】ホスホリバーゼA2活性の測定における基質として有用なアラキドニルチオPAF類縁体等の新規なチオPAFアシル類縁体化合物の合成に適する光学活性中間体を観察検討したところ、前記一般式【III】の化合物【(R) - 1 - O - ヘキサデシル - 3 - O - テトラヒドロビラニル - 2 - チオアセチル - 2 - デオキシグリセロール】(図1中の化合物8a)がチオPAFおよび各種チオPAFアシル類縁体化合物の製造に満足する結果を与えることを見いたした。

【0014】前記一般式【III】の化合物は、公知の方法(Tetrahedron Lett., 29卷, 5173頁 (1988))で容易に得られる(S) - 1 - O - アセチル - 2 - O - ベンジルグリセロール(図1中の化合物1)を出発原料として、(R) - 1 - O - アセチル - 2 - O - ベンジル - 3 - O - トシリグリセロール(図1中の化合物2)、(R) - 2 - O - ベンジル - 1 - O - トシリグリセロール(図1中の化合物3)、(R) - 2 - O - ベンジル - 3 - O - テトラヒドロビラニル - 1 - O - トシリグリセロール(図1中の化合物4)、(S) - 2 - O - ベンジル - 3 - O - ヘキサデシル - 1 - O - テトラヒドロビラ

ニルグリセロール(図1中の化合物5)、(S)-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール(図1中の化合物6)、(S)-3-O-ヘキサデシル-2-O-(4-ニトロベンゼンスルホニル)-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール(図1中の化合物7)の各化合物を経て合成される(図1参照)。

【0015】一般式[I II]の化合物のテトラヒドロピラニル基を脱保護後、2-ブロモエチルホスフォロクロリドにて反応させ、ついでトリエチルアミンと反応させることによりチオPAF[1-O-ヘキサデシル-2-チオアセチル-2-デオキシ-sn-グリセロ-3-ホスフォコリン](図1中の化合物9a)を合成する。また、チオアシル体化合物の合成は、対応する酸クロライドまたは対応する酸とジエチルホスフォロシアニデート等のエステル縮合剤を利用して一般式[I I I]の化合物より合成することができる。一般式[I I I]の化合物をリチウムアルミニウムハイドライドで還元後、オクタノイルクロライドやアラキドン酸とジエチルホスフォロシアニデート等のエステル化剤で、チオアシル体化合物である(R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオオクタノイル-2-デオキシグリセロール(図1中の化合物8b)や(R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアラキドニル-2-デオキシグリセロール(図1中の化合物8c)を合成した後、前記の一般式[I II]の化合物からチオPAFを合成した方法により、オクタノイルチオPAF類縁体化合物[1-O-ヘキサデシル-2-チオオクタノイル-2-デオキシ-sn-グリセロ-3-ホスフォコリン](図1中の化合物9b)およびアラキドニルチオPAF類縁体化合物[1-O-ヘキサデシル-2-チオアラキドニル-2-デオキシ-sn-グリセロ-3-ホスフォコリン](図1中の化合物9c)を合成する。

【0016】本発明のチオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物はPAFアセチルヒドロラーゼやホスホリバーゼA2活性の測定における基質として或いは医薬として有用である。

#### 【0017】

【実施例】以下実施例により本発明をより具体的に詳述するが、本発明はこの実施例によって何等限定されるものではない。

チオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物の製造  
1. (R)-1-O-アセチル-2-O-ベンジル-3-O-トシリグリセロールの合成

ビリジン(60mL)に(S)-1-O-アセチル-2-O-ベンジルグリセロール13.44gを加え、氷冷下p-トルエンスルホニルクロライド19.45gを加え一夜攪拌した。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎジクロロメタンで抽出した。抽出ジクロロメタン層を1N

塩酸150mLで3回洗浄後、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥後ジクロロメタンを留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジソプロピルエーテル:ジクロロルムCHC13=1:10)で精製して油状物質の(R)-1-O-アセチル-2-O-ベンジル-3-O-トシリグリセロール21.75g(収率9.8%)を得た。

[a] D+13.5°(C=1.22, CHC13)  
1H-NMR δ(CDC13): 1.99(3H, s), 2.44(3H, s), 3.64-3.96(1H, m), 4.12(4H, d, J=4.9Hz), 4.57(2H, s), 7.30(5H, s), 7.31(2H, d, J=8.0Hz), 7.78(2H, d, J=8.0Hz)  
2. (R)-2-O-ベンジル-1-O-トシリグリセロールの合成

2.5%アンモニア水10mLとメタノール150mLの混合溶媒に、先に合成した(R)-1-O-アセチル-2-O-ベンジル-3-O-トシリグリセロール21.75gを加え、室温で一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にジクロロメタンを加え精製水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ジクロロメタンを留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロルム:エタノール=20:1)で精製して無色結晶を得た。これをジソプロピルエーテルで再結晶し、光学的に純粋な(R)-2-O-ベンジル-1-O-トシリグリセロール18.43g(9.6%)を得た。

mp 36-38°C

[a] D+31.4°(C=1.01, CHC13)  
1H-NMR δ(CDC13): 2.44(3H, s), 3.49-3.73(4H, m), 4.12(2H, d, J=4.6Hz), 7.27(5H, s), 7.30(2H, d, J=8.3Hz), 7.76(2H, d, J=8.3Hz)

3. (R)-2-O-ベンジル-3-O-テトラヒドロピラニル-1-O-トシリグリセロールの合成

先に合成した(R)-2-O-ベンジル-1-O-トシリグリセロール18.43gのジクロロメタン(100mL)溶液に、3,4-ジヒドロ-2H-ピラニン6.92gを加え、さらに氷冷下p-トルエンスルホン酸100mgを加え2時間攪拌した。反応液を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:3)で精製し油状物質の(R)-2-O-ベンジル-3-O-テトラヒドロピラニル-1-O-トシリグリセロール22.58g(9.8%)を得た。

[a] D+2.44°(C=1.12, CHC13)  
1H-NMR δ(CDC13): 1.40-1.75(6H, m), 2.43(3H, s), 3.40-3.50(2H, m), 7.33-8.11(3H, m),

4. 0 6 - 4. 2 5 (2H, m), 4. 5 2 - 4. 5 8 (1H, m), 4. 5 8 (2H, s), 7. 2 4 - 7. 3 3 (5H, m), 7. 3 1 (2H, d, J = 8. 1 Hz), 7. 7 8 (2H, d, J = 8. 1 Hz)

4. (S) - 2 - O - ベンジル - 3 - O - ヘキサデシル - 1 - O - テトラヒドロビラニルグリセロールの合成  
水素化ナトリウム 2. 5 8 g の無水ジメチルホルムアミド (1 0 0 m l) 懸濁液にヘキサデカノールを加え 6 0 °C で 1 時間攪拌した後、先に合成した (R) - 2 - O - ベンジル - 3 - O - テトラヒドロビラニル - 1 - O - テシリグリセロール 2 2. 5 8 g の無水ジメチルホルムアミド (2 0 m l) 溶液を加え 3 時間攪拌した。反応液を 3 0 0 m l の氷水中に注ぎジエチルエーテル (5 0 m l) で 3 回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 8) で精製し油状物質の (S) - 2 - O - ベンジル - 3 - O - ヘキサデシル - 1 - O - テトラヒドロビラニルグリセロール 1 3. 2 g (50%) を得た。

[a] D + 0. 8 0° (C = 1. 0 3, CHCl<sub>3</sub>)  
1H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>) : 0. 8 8 (3H, br t), 1. 1 5 (28H, m), 1. 4 0 - 1. 8 0 (6H, m), 3. 3 0 - 4. 2 0 (9H, m), 4. 6 (1H, m), 4. 6 8 (2H, s), 7. 3 (5H, s)

5. (S) - 3 - O - ヘキサデシル - 1 - O - テトラヒドロビラニルグリセロールの合成

先に合成した (S) - 2 - O - ベンジル - 3 - O - ヘキサデシル - 1 - O - テトラヒドロビラニルグリセロール 1 3. 2 g のエタノール (5 0 m l) 溶液に 5% Pd-C を 1 g 加え水素気流中室温で一夜攪拌した。反応液を濾過し濁液を濃縮して油状物質の (S) - 3 - O - ヘキサデシル - 1 - O - テトラヒドロビラニルグリセロール 1 0. 5 6 g (98%) を得た。

[a] D + 2. 2° (C = 4. 0, MeOH)  
1H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>) : 0. 8 8 (3H, br t), 1. 1 5 - 1. 3 5 (28H, m), 1. 4 0 - 1. 8 0 (6H, m), 3. 4 0 - 4. 1 4 (9H, m), 4. 5 8 - 4. 5 9 (1H, m)

6. (S) - 3 - O - ヘキサデシル - 2 - O - (4 - ニトロベンゼンスルホニル) - 1 - O - テトラヒドロビラニルグリセロールの合成

先に合成した (S) - 3 - O - ヘキサデシル - 1 - O - テトラヒドロビラニルグリセロール 1 0. 5 6 g のビリジン (5 0 m l) 溶液に 4 - ジメチルアミノビリジン 3 0 m g を加え、さらに氷冷下で 4 - ニトロベンゼンスルホニルクロライド 7 g を加えて一夜攪拌した。ビリジンを留去し残渣をジクロロメタンに溶解し飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し油状物質の (S) - 3 - O - ヘ

キサデシル - 2 - O - (4 - ニトロベンゼンスルホニル) - 1 - O - テトラヒドロビラニルグリセロール 1 2. 4 g (80%) を得た。

[a] D + 0. 9 0° (C = 1. 0 3, CHCl<sub>3</sub>)  
1H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>) : 0. 8 7 (3H, br t), 1. 1 5 - 1. 3 5 (28H, m), 1. 4 0 - 1. 8 0 (6H, m), 3. 2 0 - 4. 0 0 (9H, m), 4. 7 0 (1H, m), 8. 0 0 (2H, d, J = 9. 0 Hz), 8. 2 6 (2H, d, J = 9. 0 Hz)

7. (R) - 1 - O - ヘキサデシル - 3 - O - テトラヒドロビラニル - 2 - チオアセチル - 2 - デオキシグリセロールの合成

先に合成した (S) - 3 - O - ヘキサデシル - 2 - O - (4 - ニトロベンゼンスルホニル) - 1 - O - テトラヒドロビラニルグリセロール 1 2. 4 g のアセトニトリル (5 0 m l) 溶液に、チオ酢酸カリウム 3. 6 3 g を加え 3 時間還流した。アセトニトリルを留去し、残渣をジクロロメタン (1 0 0 m l) に溶解し、精製水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 0. 1) で精製し油状物質の (R) - 1 - O - ヘキサデシル - 3 - O - テトラヒドロビラニル - 2 - チオアセチル - 2 - デオキシグリセロール 9. 2 g (95%) を得た。

[a] D - 2. 2 6° (C = 1. 0 0, CHCl<sub>3</sub>)  
1H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>) : 0. 8 8 (3H, br t), 1. 1 5 - 1. 3 5 (28H, m), 1. 4 0 - 1. 8 0 (6H, m), 2. 3 1 (3H, s), 3. 2 7 - 4. 3 0 (9H, m), 4. 6 1 (1H, m)

8. (R) - 1 - O - ヘキサデシル - 3 - O - テトラヒドロビラニル - 2 - チオオクタノイル - 2 - デオキシグリセロールの合成

リチウムアルミニウムハイドライド 2 2 8 m g を乾燥テトラヒドロフラン (3 0 m l) に懸濁させ、氷冷下、先に合成した (R) - 1 - O - ヘキサデシル - 3 - O - テトラヒドロビラニル - 2 - チオアセチル - 2 - デオキシグリセロール 9 1 6 m g の乾燥テトラヒドロフラン (2 0 m l) 溶液を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 1 0 % 水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下加え、過剰のリチウムアルミニウムハイドライドを分解したのち反応液を吸引濾過し、濁液を濃縮してチオール体を得た。チオール体を乾燥ジクロロメタン (2 0 m l) に溶解しトリエチルアミン 2 0 2 m g を加え、氷冷下、塩化オクタノイルクロライド 3 5 8 m g のジクロロメタン (1 0 m l) 溶液を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 0. 1) で精製し油状物質の (R) - 1 -

O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロビラニル-2-チオオクタノイル-2-デオキシグリセロール 7.48 mg (6.9%)を得た。

【0018】9. (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロビラニル-2-チオアラキドニル-2-デオキシグリセロールの合成

リチウムアルミニウムハイドライド 2.28 mg を乾燥テトラヒドロフラン (3.0 ml) に懸濁させ、氷冷下、後に合成した (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロビラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール 9.16 mg の乾燥テトラヒドロフラン (2.0 ml) 溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下加え、過剰のリチウムアルミニウムハイドライドを分解したのも反応液を吸引濾過し、濾液を濃縮してチオール体を得た。次にこのチオール体とアラキドン酸 1.52 mg の乾燥ジメチルホルムアミド (2.0 ml) 溶液に、氷冷下ジエチルホスフォロシアニデート 6.52 mg を滴下し、さらにトリエチルアミン 4.04 mg を滴下し、室温で一夜攪拌した。反応液に (1.00 ml) を加え、ジエチルエーテル (2.0 ml) で3回抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル = 10:1) で精製し油状物質の (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロビラニル-2-チオアラキドニル-2-デオキシグリセロール 1.22 g (87%)を得た。

【0019】10. 1-O-ヘキサデシル-2-チオアセチル-2-デオキシ-sn-グリセロ-3-ホスフォコリンの合成

先に合成した (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロビラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール 1 mmol のエタノール (5.0 ml) 溶液に、ビリジニウムバラトルエンスルホン酸 2.5 mg を加え 5.5°C で一夜攪拌した。エタノールを留去し、残渣にエーテル (5.0 ml) を加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを留去しアルコール体を得た。次に 2-プロモエチルホスフォジクロリデート 3.90 mg とトリエチルアミン 3.70 mg のジクロロメタン (3.0 ml) 混合溶液に、氷冷下、上記のアルコール体のジクロロメタン (1.0 ml) 溶液を滴下し、一夜攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ジクロロメタンを留去してホスフォリレートを得た。これにトリメチルアミンを含んだクロロホルム溶液を加え、封管中 6.5°C で一夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール:水 = 6.5:2.5:4) に付し 1-O-ヘキサデシル-2-チオオクタノイル-2-デオキシ-sn-グリセロ-3-ホスフォコリンを得た。

収量 3.02 mg、収率 5.6%

[α]D -6. 1° (C=0. 91, CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 4:1)

FABMASS: m/z (M+H)<sup>+</sup> 540

IR (neat): 1690 (チオエステル)

1H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0. 88 (3H, br, t), 1. 26 (28H, s), 2. 34 (3H, s), 3. 32 (9H, s), 3. 45-4. 30 (1H, m)

1. 1. 1-O-ヘキサデシル-2-チオオクタノイル-2-デオキシ-sn-グリセロ-3-ホスフォコリンの合成

先に合成した (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロビラニル-2-チオオクタノイル-2-デオキシグリセロール 1 mmol のエタノール (5.0 ml) 溶液に、ビリジニウムバラトルエンスルホン酸 2.5 mg を加え 5.5°C で一夜攪拌した。エタノールを留去し、残渣にエーテル (5.0 ml) を加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを留去しアルコール体を得た。次に 2-プロモエチルホスフォジクロリデート 3.90 mg とトリエチルアミン 3.70 mg のジクロロメタン (3.0 ml) 混合溶液に、氷冷下、上記のアルコール体のジクロロメタン (1.0 ml) 溶液を滴下し、一夜攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ジクロロメタンを留去してホスフォリレートを得た。これにトリメチルアミンを含んだクロロホルム溶液を加え、封管中 6.5°C で一夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール:水 = 6.5:2.5:4) に付し 1-O-ヘキサデシル-2-チオオクタノイル-2-デオキシ-sn-グリセロ-3-ホスフォコリンを得た。

収量 3.30 mg、収率 5.3%

[α]D -2. 7° (C=1. 74, CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 4:1)

FABMASS: m/z (M+H)<sup>+</sup> 624

IR (neat): 1690 (チオエステル)

1H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0. 88 (6H, br, t), 1. 26 (38H, s), 2. 52-2. 57 (2H, m), 3. 43 (9H, s), 3. 59-4. 46 (11H, m)

1. 2. 1-O-ヘキサデシル-2-チオアラキドニル-2-デオキシ-sn-グリセロ-3-ホスフォコリンの合成

先に合成した (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロビラニル-2-チオアラキドニル-2-デオキシグリセロール 1 mmol のエタノール (5.0 ml) 溶液に、ビリジニウムバラトルエンスルホン酸 2.5 mg を加え 5.5°C で一夜攪拌した。エタノールを留去し、残渣にエーテル (5.0 ml) を加え、水および飽和

食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを留去しアルコール体を得た。次に2-ブロモエチルホスフォジクロリデト390mgとトリエチルアミン370mgのジクロロメタン(30ml)混合溶液に、氷冷下、上記のアルコール体のジクロロメタン(10ml)溶液を滴下し、一夜攪拌した。反応液を水および酢酸食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ジクロロメタンを留去してホスフォリートを得た。これにトリメチルアミンを含んだクロロホルム溶液を加え、封管中65°Cで一夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:水=6.5:2.5:4)に付し1-O-ヘキサデシル-2-チオアラキドニル-2-デオキシン-4-グリセロ-3-ホスフォコリンを得た。

収量431mg、收率55%

[ $\alpha$ ]D -2.8° (C=2, 45, CHCl<sub>3</sub>:MeOH=4:1)

FABMASS: m/z (M+H)<sup>+</sup> 785

IR (neat): 1690 (チオエステル)  
 1H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0.85-0.91 (6H, m), 1.26 (3.6H, m), 2.01-2.13 (4H, m), 2.53-2.58 (2H, m), 2.78-2.86 (6H, m), 3.42 (9H, s), 3.35-4.36 (11H, m), 5.26-5.45 (8H, m)

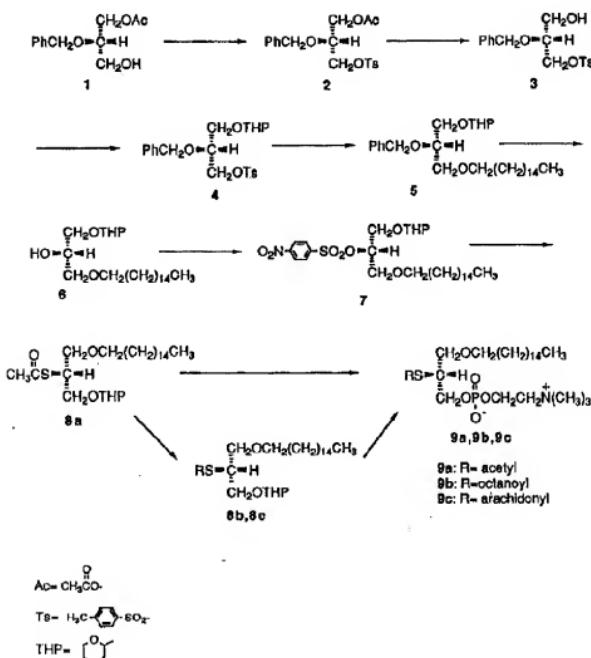
#### 【0020】

【発明の効果】本発明により新規なエーテル型チオリン脂質化合物である光学活性チオP AFアシル類縁体化合物およびその製造法が提供された。そして、この新規なチオP AFアシル類縁体化合物はP AFアセチルヒドロラーゼやホスホリバーゼA2活性の測定において基質として有用である。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】本発明におけるチオP AFおよびチオP AFアシル類縁体化合物の合成における反応過程の例を示した図である。

【図1】

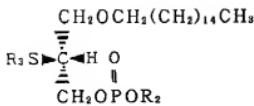


## 【手続補正書】

【提出日】平成5年6月15日  
 【手続補正1】  
 【補正対象書類名】明細書  
 【補正対象項目名】請求項2  
 【補正方法】変更

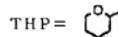
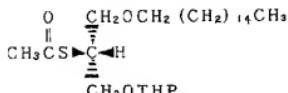
## 【補正内容】

【請求項2】一般式〔I〕  
 【化2】



〔II〕

(式中、R<sub>3</sub>はアシル基を示し、R<sub>2</sub>は前記と同じ基を示す)で表されるチオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物を製造する方法において、(S)-1-O-アセチル-2-O-ベンジルグリセロールを出発原料と



〔III〕

で表される化合物を経由することを特徴とする一般式〔I〕の化合物の製造法。

【手続補正2】  
 【補正対象書類名】明細書  
 【補正対象項目名】発明の詳細な説明  
 【補正方法】変更

## 【補正内容】

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は新規なエーテル型チオリン脂質化合物である光学活性チオPAFアシル類縁体化合物およびその製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】エーテル型チオリン脂質化合物であるPAF(血小板活性化因子)〔1-アルキル-2-アセチル-2-デオキシ-s-n-グリセロ-3-ホスフォコリン〕は、広範囲な生理活性を持った強力な脂質のメディエーターである。PAFの2-アセチル基を2-チオア

し、一般式〔I〕の

【化3】

セチル基に変えたチオPAF〔1-O-ヘキサデシル-2-チオアセチル-2-デオキシ-s-n-グリセロ-3-ホスフォコリン〕については報告があるが(Tetrahedron Lett., 28巻, 1729頁(1987))、本発明のエーテル型チオリン脂質化合物である光学活性チオPAFアシル類縁体化合物については全く報告がない。

【0003】

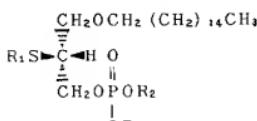
【発明が解決しようとする課題】本発明は、PAFアセチルヒドロゲーゼやホスホリバーゼA2活性の測定において基質として有用な新規なエーテル型チオリン脂質化合物である光学活性チオPAFアシル類縁体化合物およびその製造法を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式〔I〕

【0005】

【化4】



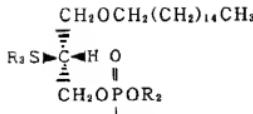
〔I〕

【0006】(式中、R<sub>1</sub>はアセチル基を除くアシル基を示し、R<sub>2</sub>はトリメチルアミノエチル基、アミノエチル基またはグリセリン基を示す)で表されるチオPAFアシル類縁体化合物にある。また、本発明は、一般式

【I】

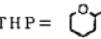
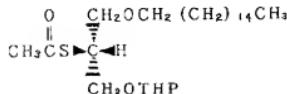
【0007】

【化5】



[II]

【0008】(式中、 $\text{R}_3$  はアジル基を示し、 $\text{R}_2$  は前記と同じ基を示す)で表されるチオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物を製造する方法において、  
(S) - 1-O-アセチル-2-O-ベンジルグリセロ



[III]

ールを出発原料とし、一般式【III】

【0009】

【化6】

【0010】で表される化合物を経由することを特徴とする一般式【I】の化合物の製造法にある。本発明における一般式【I】の $\text{R}_1$  はアセチル基を除くアシル基を示し、特に炭素数が2から22の飽和または不飽和のアシル基が好ましく、例えば、プロピオニル基、ブチリル基、パレリル基、カブロイル基、ヘプタノイル基、オクタノイル基、ノナノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、バルミトイyl基、ステアロイル基、エイコサノイル基、ベヘノイル基、バルミトレイル基、オレオイル基、リノレオイル基、リノレノイル基およびアラキドニル基等が挙げられる。 $\text{R}_2$  はトリメチルアミノエチル基、アミノエチル基またはグリセリン基を示す。

【0011】また、一般式【III】の $\text{R}_3$  はアシル基を示し、特に炭素数が2から22の飽和または不飽和のアシル基が好ましく、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、パレリル基、カブロイル基、ヘプタノイル基、オクタノイル基、ノナノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、バルミトイyl基、ステアロイル基、エイコサノイル基、ベヘノイル基、バルミトレイル基、オレオイル基、リノレオイル基、リノレノイル基およびアラキドニル基等が挙げられる。 $\text{R}_2$  は前記と同じ基を示す。

【0012】本発明におけるチオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物の合成における反応過程の例を図1に示した。なお、図1において、1は(S) - 1-O-アセチル-2-O-ベンジルグリセロール、2は(R) - 1-O-アセチル-2-O-ベンジルグリセロール、3は(R) - 2-O-ベンジル-1-O-トシリルグリセロール、4は(R) - 2-O-ベンジル-3-O-トシリルグリセロール、5は(S) - 2-O-ベンジル-3-O-ヘキサデシル-1-O-トライドロビラニルグリセロール、6は(S) - 3-O-ヘキサデシル-1-O-トライドロビラニルグリセロール、7は(S) - 3-O-ヘキサデシル-2-O-(4-ニトロベンゼン

スルホニル) - 1-O-テトラヒドロビラニルグリセロール、8aは(R) - 1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロビラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール、8bは(R) - 1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロビラニル-2-チオオクタノイル-2-デオキシグリセロール、8cは(R) - 1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロビラニル-2-チオアラキドニル-2-デオキシグリセロール、9aは1-O-ヘキサデシル-2-チオアセチル-2-デオキシ-s-n-グリセロ-3-ホスフォコリン、9bは1-O-ヘキサデシル-2-チオオクタノイル-2-デオキシ-s-n-グリセロ-3-ホスフォコリン、9cは1-O-ヘキサデシル-2-チオアラキドニル-2-デオキシ-s-n-グリセロ-3-ホスフォコリンをそれぞれ示す。

【0013】ホスホリバーゼA2活性の測定における基質として有用なアラキドニルチオPAF類縁体等の新規なチオPAFアシル類縁体化合物の合成に適する光学活性中間体を観察検討したところ、前記一般式【III】の化合物 [(R) - 1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロビラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール] (図1中の化合物8a) がチオPAFおよび各種チオPAFアシル類縁体化合物の製造に満足する結果を与えることを見いたした。

【0014】前記一般式【III】の化合物は、公知の方法 (Tetrahedron Lett., 29卷, 5173頁 (1988)) で容易に得られる (S) - 1-O-アセチル-2-O-ベンジルグリセロール (図1中の化合物1) を出発原料として、(R) - 1-O-アセチル-2-O-ベンジル-3-O-トシリルグリセロール (図1中の化合物2) 、(R) - 2-O-ベンジル-1-O-トシリルグリセロール (図1中の化合物3) 、(R) - 2-O-ベンジル-3-O-テトラヒドロビラニル-1-O-トシリルグリセロール (図1中の化合物4) 、(S) - 2-O-ベンジル-3-O-ヘキサデシル-1-O-トライドロビラニルグリセロール (図1中の化合物5) 、(S) - 3-O-ヘキサデシル-1-O-トライドロビラニルグリセロール (図1中の化合物6) 、(S) - 3-O-ヘキサデシル-2-O-(4-ニトロベンゼン

ニルグリセロール(図1中の化合物5)、(S)-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール(図1中の化合物6)、(S)-3-O-ヘキサデシル-2-O-(4-ニトロベンゼンスルホニル)-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール(図1中の化合物7)の各化合物を経て合成される(図1参照)。

【0015】一般式【I I I】の化合物のテトラヒドロピラニル基を脱保護後、2-ブロモエチルホスフォロクロリドにて反応させ、ついでトリエチルアミンと反応させることによりチオPAF【1-O-ヘキサデシル-2-チオアセチル-2-デオキシ-sn-グリセロ-3-ホスフォコリン】(図1中の化合物9a)を合成する。また、チオアシル体化合物の合成は、対応する酸クロライドまたは対応する酸とジエチルホスフォロシアニド等のエステル縮合剤を利用して一般式【I I I】の化合物より合成することができる。一般式【I I I】の化合物をリチウムアルミニウムハイドライドで還元後、オクタノイルクロライドやアラキドン酸とジエチルホスフォロシアニド等のエステル化剤で、チオアシル体化合物である(R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオオクタノイル-2-デオキシグリセロール(図1中の化合物8b)や

(R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアラキドニル-2-デオキシグリセロール(図1中の化合物8c)を合成した後、前記の一般式【I I I】の化合物からチオPAFを合成した方法により、オクタノイルチオPAF類縁体化合物【1-O-ヘキサデシル-2-チオオクタノイル-2-デオキシ-sn-グリセロ-3-ホスフォコリン】(図1中の化合物9b)およびアラキドニルチオPAF類縁体化合物【1-O-ヘキサデシル-2-チオアラキドニル-2-デオキシ-sn-グリセロ-3-ホスフォコリン】(図1中の化合物9c)を合成する。

【0016】本発明のチオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物はPAFアセチルヒドロラーゼやホスホリバーゼA2活性の測定における基質として或いは医薬として有用である。

#### 【0017】

【実施例】以下実施例により本発明をより具体的に詳述するが、本発明はこの実施例によって何等限定されるものではない。

チオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物の製造  
1. (R)-1-O-アセチル-2-O-ベンジル-3-O-トシリグリセロールの合成

ビリジン(60mL)に(S)-1-O-アセチル-2-O-ベンジルグリセロール13.44gを加え、氷冷下p-トルエンスルホニルクロライド19.45gを加え一夜攪拌した。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎジクロロメタンで抽出した。抽出ジクロロメタン層を1N

塩酸150mLで3回洗浄後、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥後ジクロロメタンを留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジソプロピルエーテル:ジクロロルムCHC13 = 1 : 10)で精製して油状物質の(R)-1-O-アセチル-2-O-ベンジル-3-O-トシリグリセロール21.75g(収率9.8%)を得た。

[ $\alpha$ ]D + 13.5° (C = 1.22, CHC13)  
1H-NMR δ(CDC13) : 1.99(3H, s), 2.44(3H, s), 3.64-3.96(1H, m), 4.12(4H, d, J = 4.9Hz), 4.57(2H, s), 7.30(5H, s), 7.31(2H, d, J = 8.0Hz), 7.78(2H, d, J = 8.0Hz)  
2. (R)-2-O-ベンジル-1-O-トシリグリセロールの合成

2.5%アンモニア水10mLとメタノール150mLの混合溶媒に、先に合成した(R)-1-O-アセチル-2-O-ベンジル-3-O-トシリグリセロール21.75gを加え、室温で一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にジクロロメタンを加え精製水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ジクロロメタンを留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロルム:エタノール = 20:1)で精製して無色結晶を得た。これをジソプロピルエーテルで再結晶し、光学的に純粋な(R)-2-O-ベンジル-1-O-トシリグリセロール18.43g(9.6%)を得た。  
mp 36-38°C

[ $\alpha$ ]D + 31.4° (C = 1.01, CHC13)  
1H-NMR δ(CDC13) : 2.44(3H, s), 3.49-3.73(4H, m), 4.12(2H, d, J = 4.6Hz), 7.27(5H, s), 7.30(2H, d, J = 8.3Hz), 7.76(2H, d, J = 8.3Hz)

3. (R)-2-O-ベンジル-3-O-テトラヒドロピラニル-1-O-トシリグリセロールの合成  
先に合成した(R)-2-O-ベンジル-1-O-トシリグリセロール18.43gのジクロロメタン(100mL)溶液に、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン6.92gを加え、さらに氷冷下p-トルエンスルホン酸100mgを加え2時間攪拌した。反応液を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル = 1:3)で精製し油状物質の(R)-2-O-ベンジル-3-O-テトラヒドロピラニル-1-O-トシリグリセロール22.58g(9.8%)を得た。

[ $\alpha$ ]D + 2.44° (C = 1.12, CHC13)  
1H-NMR δ(CDC13) : 1.40-1.75(6H, m), 2.43(3H, s), 3.40-3.50(2H, m), 7.33-7.81(3H, m),

4. 0 6 - 4. 2 5 (2H, m), 4. 5 2 - 4. 5 8 (1H, m), 4. 5 8 (2H, s), 7. 2 4 - 7. 3 3 (5H, m), 7. 3 1 (2H, d, J = 8. 1 Hz), 7. 7 8 (2H, d, J = 8. 1 Hz)

4. (S) - 2 - O - ベンジル - 3 - O - ヘキサデシル - 1 - O - テトラヒドロビラニルグリセロールの合成  
水素化ナトリウム 2. 5 8 g の無水ジメチルホルムアミド (1 0 0 m l) 懸濁液にヘキサデカノールを加え 6 0 °C で 1 時間攪拌した後、先に合成した (R) - 2 - O - ベンジル - 3 - O - テトラヒドロビラニル - 1 - O - テシリグリセロール 2 2. 5 8 g の無水ジメチルホルムアミド (2 0 m l) 溶液を加え 3 時間攪拌した。反応液を 3 0 0 m l の氷水中に注ぎジエチルエーテル (5 0 m l) で 3 回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 8) で精製し油状物質の (S) - 2 - O - ベンジル - 3 - O - ヘキサデシル - 1 - O - テトラヒドロビラニルグリセロール 1 3. 2 g (50%) を得た。

[a] D + 0. 8 0° (C = 1. 0 3, CHCl<sub>3</sub>)  
1H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>) : 0. 8 8 (3H, br t), 1. 1 5 (28H, m), 1. 4 0 - 1. 8 0 (6H, m), 3. 3 0 - 4. 2 0 (9H, m), 4. 6 (1H, m), 4. 6 8 (2H, s), 7. 3 (5H, s)

5. (S) - 3 - O - ヘキサデシル - 1 - O - テトラヒドロビラニルグリセロールの合成  
先に合成した (S) - 2 - O - ベンジル - 3 - O - ヘキサデシル - 1 - O - テトラヒドロビラニルグリセロール 1 3. 2 g のエタノール (5 0 m l) 溶液に 5% Pd-C を 1 g 加え水素気流中室温で一夜攪拌した。反応液を濾過し濁液を濃縮して油状物質の (S) - 3 - O - ヘキサデシル - 1 - O - テトラヒドロビラニルグリセロール 1 0. 5 6 g (98%) を得た。

[a] D + 2. 2° (C = 4. 0, MeOH)  
1H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>) : 0. 8 8 (3H, br t), 1. 1 5 - 1. 3 5 (28H, m), 1. 4 0 - 1. 8 0 (6H, m), 3. 4 0 - 4. 1 4 (9H, m), 4. 5 8 - 4. 5 9 (1H, m)

6. (S) - 3 - O - ヘキサデシル - 2 - O - (4 - ニトロベンゼンスルホニル) - 1 - O - テトラヒドロビラニルグリセロールの合成

先に合成した (S) - 3 - O - ヘキサデシル - 1 - O - テトラヒドロビラニルグリセロール 1 0. 5 6 g のビリジン (5 0 m l) 溶液に 4 - ジメチルアミノビリジン 3 0 m g を加え、さらに氷冷下で 4 - ニトロベンゼンスルホニルクロライド 7 g を加えて一夜攪拌した。ビリジンを留去し残渣をジクロロメタンに溶解し飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し油状物質の (S) - 3 - O - ヘ

キサデシル - 2 - O - (4 - ニトロベンゼンスルホニル) - 1 - O - テトラヒドロビラニルグリセロール 1 2. 4 g (80%) を得た。

[a] D + 0. 9 0° (C = 1. 0 3, CHCl<sub>3</sub>)  
1H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>) : 0. 8 7 (3H, br t), 1. 1 5 - 1. 3 5 (28H, m), 1. 4 0 - 1. 8 0 (6H, m), 4. 7 0 (1H, m), 8. 0 0 (2H, d, J = 9. 0 Hz), 8. 2 6 (2H, d, J = 9. 0 Hz)

7. (R) - 1 - O - ヘキサデシル - 3 - O - テトラヒドロビラニル - 2 - チオアセチル - 2 - デオキシグリセロールの合成

先に合成した (S) - 3 - O - ヘキサデシル - 2 - O - (4 - ニトロベンゼンスルホニル) - 1 - O - テトラヒドロビラニルグリセロール 1 2. 4 g のアセトニトリル (5 0 m l) 溶液に、チオ酢酸カリウム 3. 6 3 g を加え 3 時間還流した。アセトニトリルを留去し、残渣をジクロロメタン (1 0 0 m l) に溶解し、精製水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し油状物質の (R) - 1 - O - ヘキサデシル - 3 - O - テトラヒドロビラニル - 2 - チオアセチル - 2 - デオキシグリセロール 9. 2 g (95%) を得た。

[a] D - 2. 2 6° (C = 1. 0 0, CHCl<sub>3</sub>)  
1H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>) : 0. 8 8 (3H, br t), 1. 1 5 - 1. 3 5 (28H, m), 1. 4 0 - 1. 8 0 (6H, m), 2. 3 1 (3H, s), 3. 2 7 - 4. 3 0 (9H, m), 4. 6 1 (1H, m)

8. (R) - 1 - O - ヘキサデシル - 3 - O - テトラヒドロビラニル - 2 - チオオクタノイル - 2 - デオキシグリセロールの合成

リチウムアルミニウムハイドライド 2 2 8 m g を乾燥テトラヒドロフラン (3 0 m l) に懸濁させ、氷冷下、先に合成した (R) - 1 - O - ヘキサデシル - 3 - O - テトラヒドロビラニル - 2 - チオアセチル - 2 - デオキシグリセロール 9 1 6 m g の乾燥テトラヒドロフラン (2 0 m l) 溶液を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 1 0 % 水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下加え、過剰のリチウムアルミニウムハイドライドを分解したのち反応液を吸引濾過し、濁液を濃縮してチオール体を得た。チオール体を乾燥ジクロロメタン (2 0 m l) に溶解しトリエチルアミン 2 0 2 m g を加え、氷冷下、塩化オクタノイルクロライド 3 5 8 m g のジクロロメタン (1 0 m l) 溶液を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し油状物質の (R) - 1 -

O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロビラニル-2-チオオクタノイル-2-デオキシグリセロール 7.48 mg (6.9%)を得た。

【0018】9. (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロビラニル-2-チオアラキドニル-2-デオキシグリセロールの合成

リチウムアルミニウムハイドライド 2.28 mg を乾燥テトラヒドロフラン (3.0 ml) に懸濁させ、氷冷下、後に合成した (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロビラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール 9.16 mg の乾燥テトラヒドロフラン (2.0 ml) 溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下加え、過剰のリチウムアルミニウムハイドライドを分解したのも反応液を吸引濾過し、濾液を濃縮してチオール体を得た。次にこのチオール体とアラキドン酸 1.52 mg の乾燥ジメチルホルムアミド (2.0 ml) 溶液に、氷冷下ジエチルホスフォロシアニデート 6.52 mg を滴下し、さらにトリエチルアミン 4.04 mg を滴下し、室温で一夜攪拌した。反応液に (1.00 ml) を加え、ジエチルエーテル (2.0 ml) で3回抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル = 10:1) で精製し油状物質の (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロビラニル-2-チオアラキドニル-2-デオキシグリセロール 1.22 g (87%)を得た。

【0019】10. 1-O-ヘキサデシル-2-チオアセチル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-ホスフォコリンの合成

先に合成した (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロビラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール 1 mmol のエタノール (5.0 ml) 溶液に、ビリジニウムバラトルエンスルホン酸 2.5 mg を加え 5.5°C で一夜攪拌した。エタノールを留去し、残渣にエーテル (5.0 ml) を加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを留去しアルコール体を得た。次に 2-プロモエチルホスフォジクロリデート 3.90 mg とトリエチルアミン 3.70 mg のジクロロメタン (3.0 ml) 混合溶液に、氷冷下、上記のアルコール体のジクロロメタン (1.0 ml) 溶液を滴下し、一夜攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ジクロロメタンを留去してホスフォリレートを得た。これにトリメチルアミンを含んだクロロホルム溶液を加え、封管中 6.5°C で一夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール:水 = 6.5:2.5:4) に付し 1-O-ヘキサデシル-2-チオオクタノイル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-ホスフォコリンを得た。

収量 3.02 mg、収率 5.6%

[α] D -6. 1° (C=0. 91, CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 4:1)

FABMASS: m/z (M+H)<sup>+</sup> 540

IR (neat): 1690 (チオエステル)

1H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0. 88 (3H, br t), 1. 26 (28H, s), 2. 34 (3H, s), 3. 32 (9H, s), 3. 45-4. 30 (1H, m)

1. 1. 1-O-ヘキサデシル-2-チオオクタノイル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-ホスフォコリンの合成

先に合成した (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロビラニル-2-チオオクタノイル-2-デオキシグリセロール 1 mmol のエタノール (5.0 ml) 溶液に、ビリジニウムバラトルエンスルホン酸 2.5 mg を加え 5.5°C で一夜攪拌した。エタノールを留去し、残渣にエーテル (5.0 ml) を加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを留去しアルコール体を得た。次に 2-ブロモエチルホスフォジクロリデート 3.90 mg とトリエチルアミン 3.70 mg のジクロロメタン (3.0 ml) 混合溶液に、氷冷下、上記のアルコール体のジクロロメタン (1.0 ml) 溶液を滴下し、一夜攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ジクロロメタンを留去してホスフォリレートを得た。これにトリメチルアミンを含んだクロロホルム溶液を加え、封管中 6.5°C で一夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール:水 = 6.5:2.5:4) に付し 1-O-ヘキサデシル-2-チオオクタノイル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-ホスフォコリンを得た。

収量 3.30 mg、収率 5.3%

[α] D -2. 7° (C=1. 74, CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 4:1)

FABMASS: m/z (M+H)<sup>+</sup> 624

IR (neat): 1690 (チオエステル)

1H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0. 88 (6H, br t), 1. 26 (38H, s), 2. 52-2. 57 (2H, m), 3. 43 (9H, s), 3. 59-4. 46 (11H, m)

1. 2. 1-O-ヘキサデシル-2-チオアラキドニル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-ホスフォコリンの合成

先に合成した (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロビラニル-2-チオアラキドニル-2-デオキシグリセロール 1 mmol のエタノール (5.0 ml) 溶液に、ビリジニウムバラトルエンスルホン酸 2.5 mg を加え 5.5°C で一夜攪拌した。エタノールを留去し、残渣にエーテル (5.0 ml) を加え、水および飽和

食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを留去しアルコール体を得た。次に2-プロモエチルホスフォロジクロリデト390mgとトリエチルアミン370mgのジクロロメタン(30ml)混合溶液に、氷冷下、上記のアルコール体のジクロロメタン(10ml)溶液を滴下し、一夜攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ジクロロメタンを留去してホスフォリレートを得た。これにトリメチルアミンを含んだクロロホルム溶液を加え、封管中65°Cで一夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:水=65:25:4)に付し1-O-ヘキサデシル-2-チオアラキドニル-2-デオキシン-4-グリセロ-3-ホスフォコリンを得た。

収量431mg、收率55%

[a] D-2.8' (C=2.45, CHCl<sub>3</sub>:Me

OH=4:1)

FABMASS: m/z (M+H)<sup>+</sup> 785

IR (neat): 1690 (チオエステル)

1H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0.85-0.91 (6H, m), 1.26 (36H, m), 2.01-2.13 (4H, m), 2.53-2.58 (2H, m), 2.78-2.86 (6H, m), 3.42 (9H, s), 3.35-4.36 (11H, m), 5.26-5.45 (8H, m)

【0020】

【発明の効果】本発明により新規なエーテル型チオリン脂質化合物である光学活性チオPAFアシル類縁体化合物およびその製造法が提供された。そして、この新規なチオPAFアシル類縁体化合物はPAFアセチルヒドロラーゼやホスホリバーゼA2活性の測定において基質として有用である。